

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-262775

(43) 公開日 平成4年(1992)9月18日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	片内整理番号	F I	技術表示箇所
C 1 2 M 3/00	Z	9050-4B		
1/00	D	9050-4B		

審査請求 未請求 請求項の数19(全 10 頁)

(21) 出願番号 特願平3-266363

(22) 出願日 平成3年(1991)10月15日

(31) 優先権主張番号 6 0 0 1 9 5

(32) 優先日 1990年10月18日

(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 591227642

コスター・コーポレーション

COSTAR CORPORATION

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02140,

ケンブリッジ, ワン・アレワイフ・センタ

ー (番地なし)

(72) 発明者 エリック・スコット・ベリー

アメリカ合衆国ニューハンプシャー州

03054, メリーマツク, バレーヴユー・ド

ライブ 32

(74) 代理人 弁理士 湯浅 恭三 (外6名)

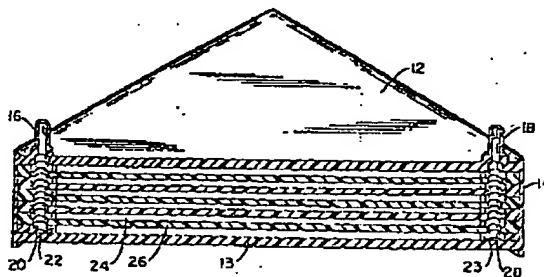
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 連続式細胞培養装置

(57) 【要約】

【目的】 高密度で細胞を成長させることのできる連続式細胞培養装置を提供する。

【構成】 隣接プレート間に成長室が形成されるように平坦なプレート26を上下に積み重ねる。フレームがプレートの各縁部を気密封止し且つプレート同士を固定する。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 細胞培養装置であって、上下に積み重ねられて、隣接するプレート間に成長室を画成し、積み重ねられた状態で縁部が整合された複数枚のプレートと、積み重ねられた前記プレートに連結され、前記成長室に流体を導入する導入管及び該成長室から流体を排出する排出管と、前記プレートの各縁部を把持して、前記成長室を気密封止するとともに、積み重ねられたプレート同士を機械的に固定するフレームとから成る細胞培養装置。

【請求項2】 前記フレームは、一体的に型形成され且つ、前記プレートの縁部全体にわたって延在する請求項1に記載の細胞培養装置。

【請求項3】 積み重ねられた複数枚のプレートは同一形状である請求項1に記載の細胞培養装置。

【請求項4】 各プレートは、その縁部近傍の全周にわたって延在するリブを有し、隣接するプレートのリブは、上下に積み重ねられて、前記成長室の側壁を形成する請求項1に記載の細胞培養装置。

【請求項5】 前記プレートの縁部には舌部が形成され、積み重ねられたプレートの内、隣接するプレートの舌部同士が双方の間にキャビティを形成し、前記フレームが該キャビティに嵌入して該プレート同士を結合する請求項1～4のいずれかに記載の細胞培養装置。

【請求項6】 各プレートは、その縁部近傍の全周にわたって延在するリブを有し、隣接するプレートのリブは、上下に積み重ねられて前記成長室の側壁を形成する請求項3に記載の細胞培養装置。

【請求項7】 前記プレートの各々は、成長室を通る流体を方向づける導入管と排出管に連通する入口ポートと出口ポートとを有する請求項3に記載の細胞培養装置。

【請求項8】 前記プレートの各々の側に導入管を成長室に連結する制限通路を有する請求項7に記載の細胞培養装置。

【請求項9】 制限通路を画成するために導入管に隣接したプレートにリブが設けられている請求項8に記載の細胞培養装置。

【請求項10】 プレートの各々は、縁部近傍の全周にわたって延在するリブを有し、隣接するプレートのリブは、互いに積み重ねられ、成長室の側壁を提供する請求項9に記載の細胞培養装置。

【請求項11】 前記プレートの縁部には舌部が形成され、積み重ねられたプレートの内、隣接するプレートの舌部同士が双方の間にキャビティを形成し、前記フレームが該キャビティに嵌入して該プレート同士を結合する請求項10に記載の細胞培養装置。

【請求項12】 同一形状のプレートの各対向面にリブと溝を設けて、該プレートを互いに整合させた請求項3に記載の細胞培養装置。

【請求項13】 積み重ねられた室を画成する装置であ

って、隣接状態で平行に延在して、その間に成長室を画成すると共に、縁部が整合された複数枚のプレートと、前記成長室を気密封止するためすべての縁部を把持し且つ、プレート同士を機械的に互いに固定するフレームとからなる装置。

【請求項14】 前記成長室は、その高さが少なくとも1mmである請求項1に記載の細胞培養装置。

【請求項15】 前記プレートは、略々正方形である請求項1に記載の細胞培養装置。

10 【請求項16】 支持リブは前記成長室内の隣接するプレートを離間させる請求項1に記載の細胞培養装置。

【請求項17】 プレートの縁部に隆起部が形成され、積み重ねられた隣接するプレートの隆起部は、それらの間にキャビティを形成し、前記フレームは隆起部の間のキャビティを埋め、プレートを共に結合する請求項1に記載の細胞培養装置。

【請求項18】 前記フレームは各プレートの全縁部に当接する請求項1に記載の細胞培養装置。

20 【請求項19】 最低25枚のプレートを含んで成る請求項1に記載の細胞培養装置。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の分野】本発明は細胞の培養装置および方法に係り、特に米国特願第07/361、141号出願に開示された装置の改良に関する。

## 【0002】

【従来の技術】従来、細胞は、ガラスまたはプラスチックローボトル、およびフラスコにつけられて培養される。この方法は、細胞の高密度の培養と連続的な細胞の培養には役にたらず、多量の培養液と空間を必要とする。又、この方法は集約的な作業を要する。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】高密度の成長状態を達成するため、積み重ねたプレートの構成を使用した種々の試みがなされ、積み重ねたプレートの表面は細胞の取り付け及び成長のために増加した表面積を提供する。種々な試みにもかかわらず先行技術の細胞培養装置は、多量の栄養剤が必要であること、すべての細胞成長表面に栄養剤の連続的な流れを提供することができないこと、成長細胞の世話と監視のために集約的な労働を必要とすること、そして連続的な操作ができないことなどの種々の欠点を有する。

【0004】本発明の目的は、装置内に含まれる栄養培養液の量に関して高密度の細胞を成長させる細胞培養装置を提供することである。

【0005】本発明の他の目的は培養液流を均等に受ける複数の成長室を有する細胞培養装置を提供することである。

【0006】本発明の他の目的は、栄養剤培養液の自動的で連続的な付加、細胞によって形成された生成物及び

廃物をふくむ調節培養液の除去を可能にする細胞培養装置を提供することにある。

【0007】本発明の他の目的は、細胞の環境の状態を連続的に監視し、所望の状態から離脱した時には自動的に修正するかあるいは警告する細胞培養装置を提供する。

【0008】本発明の他の目的は、細胞の所望の恒成分培養液の環境を容易にし、バイオケミカル、ワクチンウイルス、製剤のような細胞製品の適正な生産及び収穫能力を容易にする連続的な流れ装置を提供することにある。

【0009】本発明の他の目的は、米国特願第07/361,141号出願に示す装置に比較して生産コストを減少させる複数の成長室を有する細胞培養装置を提供することにある。

【0010】本発明の別の目的は、米国特願第07/361,141号出願に示した細胞培養装置の成長室の各々のための更に有効な密封を提供することである。

【0011】

【課題を解決するための手段】本発明は、整合した成長室を有し、成長室は小さい容積内で高密度の細胞成長のための非常に大きな表面積を画定する連続細胞培養装置を提供する。装置は、成長室を通る方向づけられた流れを可能にするように製造され、配置され、流れは連続し、各成長室内のすべての表面に達することができる。各成長室内の適当な流れは、各成長室に流体制限ポートを提供することによって達成され、これらのポートは、流れを調節し、各成長室への分配をする機能を果たす。

【0012】好ましくは、細胞培養装置は、積み重ねた複数のプレートの間の空間によって画定された細胞成長室の配列を有する。

【0013】導入管は、流体制限ポートを介して細胞成長室に流体連通しているマニフォルドへの栄養剤培養液の源を提供する。流体制限ポートの最も狭い領域の断面積の合計は導入管の断面積の合計より小さく、それによって流体制限ポートの各々に互る圧力降下、及び各成長室を介する流体の適正な流れを保証する。

【0014】好ましくは、流体制限ポートと成長室は、すべての成長表面に最小の乱流で流体培養液の連続的な方向性を有する流れと分配とを推進するように製造され配置されている。これは対向する隅部に入口制限ポートと出口制限ポートを有する本質的に矩形的箱である成長室を提供することによって達成される。流体制限ポートはくびれた中間部分を有し、その角は流体分配と乱流のない流れを推進するために曲がった表面を有する。構造的な支持、さらに流体流れを方向付けするためプレートの対向面の間にリブが設けられている。

【0015】よって、本発明は、細胞の培養のための閉鎖殺菌装置を提供し、細胞及びそれらの製品に作業員がさらされることと外部の環境から培養の汚染とを防止す

る。成長状態を自動的に検出し、検出した状態に応じて栄養剤を加え、細胞生成物を除去する。装置は経済的に供給可能であり、大量生産で製造可能である。

【0016】本発明の改良にしたがって、積み重ねられたプレートは、成長室を密封するためすべてのプレートの縁部に係合する連続したフレームによって密封される。フレームは、単一のステップでプレートの回りに鋳造され、別々に個々の成長室を密封するために個々のプレートを扱うことを回避する。装置は、互いに積み重ねられたプレートに相応した数によって形成された25または50余りの成長室を有するので、この製造過程は実質的に大きなコスト削減をもたらす。

【0017】

【実施例】以下、本発明を添付図面に示した実施例に基づき詳細に説明する。本発明の実施例の細胞培養装置は容器内に収容された一連の成長室のアレイを含む。成長室は細胞成長の広い表面を提供する。外観(図1)においては、容器10は、矩形的型成形された頂部12と、基部13と、エッジに沿ってシールされ成長室を収容するように液密構成を提供するようになっている型成形された垂直壁14と、を有する実質的に矩形的箱である。頂部12の対角線状に対向した隅部から導入管16及び排出管18が伸びている。導入管16は、容器10の内部空間への流体の入口を提供し、排出管18は容器10の内部空間からの流体の出口を提供する。排出管18は、図示するように頂部12を貫通して伸びているが、基部13を貫通して伸びていてもよい。

【0018】図2を参照すると、導入管16は軸線方向に整合しており、隅部で容器10の内部空間を貫通して縦方向に伸びる入口マニフォルド20に流体連通している。入口制限ポート22はマニフォルド20と容器10内に配置された複数の細胞成長室24との間の流体連通を提供する。細胞成長室24は積層されたプレート26の整合によって画定され、入口マニフォルド20に対向する容器10の隅部では出口マニフォルド28が、排出管18に流体連通している。各成長室24は出口流体制限ポート23を介して出口マニフォルド28に流体連通している。1つの実施例に従う入口マニフォルドと出口マニフォルドの構成は、互いに鏡のイメージであり、それ故、流れの特性は、流体培養液が、入口端から出口端へ流れるか、またはその逆であるかにかかわらず同じである。

【0019】制限ポート22、23と導管16、18の相対的な大きさは、本発明の1つの観点からなる。各成長室が流体培養液の連続的で制御された流れを受け入れることを保証するためには各成長室内の流れを制御する流体制限ポートにわたって、圧力降下を作り出さなければならない。これを達成するため流れを制御する制限ポートの大きさを、これらの制限ポートの最も狭い部分の横断面の面積の合計が導入管の横断面の面積に等しいか

または好ましくはその面積よりも小さいように選択しなければならない。好ましくは、これらの横断面積の合計が排出管の横断面積に等しいかあるいはそれよりも小さい。このような状態であれば、特別な成長室がその位置によって奨励されることはなく、すべての成長室は、成長室内の流れを制限する流体制限ポートの特別な大きさに原則的に基礎を置いて流体培養液を受け入れる。好ましくは、流体制限ポートは、各成長室が同一の流速で流体培養液を受け入れるように、一様な寸法である。

【0020】図2から図4の実施例において、成長室の入口端及び出口端の双方に流体制限ポートがある。出口制限ポートと入口制限ポートの小さいほうは入口端および出口端の位置に関係なく特定の成長室を通る流れを制御する。このように各成長室毎の入口および出口制限ポートの小さいほうの合計は導管の横断面積よりも小さい。もし、1対の入口及び出口制限ポートが同じ寸法であり、最も狭い部分で同じ横断面積を有するならば、上述したように、横断面積の合計を計算する上で、ただ1つの横断面積を有するだけである。

【0021】プレート26は、成長室を形成するために積み重ねられる。好ましくは、プレートは互いにより近づけられるが、1mm以下の距離であると、エアバブルがプレートの間に捕えられ、培養液の均一な流れが妨げられる。プレートの表面はそれらの表面積を増加させ、多数の細胞が所定のプレート上で成長できるように、荒ら仕上げで、波形で回旋状であり、そうでなければ不規則であるのがよい。もし、不規則であるなら、プレートの間の1mmの間隔は、不規則な表面の対向する頂点の間であるべきである。プレートの表面はまた細胞の成長を推進するために種々の異なる方法で処理してもよい。典型的な処理は、カルボキシル系処理、コラーゲン処理、フィブロネクチン処理、または支持細胞層である。好ましい実施例によるプレートは、フィリップスケミカルCo, Bartlesville, OK, 74004で販売されているK-樹脂、ポリスチレンの共重合体のブロックから形成される。しかしながら、プレートは実質的に十分な強さであり、無毒でバイオコンパチブルであればどのような材料でもよく、あるいは組織培養に適した他のものであってもよい。

【0022】図2から図4の実施例のプレートは、流体分配及び製造を容易にする新しい構造を有する。各プレート26は、周囲壁32によって境界づけられた、上方表面30を有する(図3)。プレートの上方表面30に沿った壁32内側に面する表面34は、成長室24のフロアと側壁を構成する。プレート26が組み立てられた装置内で、積み重ねられるとき、壁32の頂縁35が重なり、隣接プレートの下方表面36を密封して、成長室を形成し、成長室の天井は、隣接プレートの下方表面36によって形成される。積み重ねるプレートのかみ合い構成を容易にするため、壁32は、その頂縁35に、隣

接プレートの底部表面の係合むね37を受け入れる溝33を備えている。係合むね37と溝33は、積み重ねられたプレートを整合させる。

【0023】各プレート26の4つの隅部38、38及び40、40は、周囲壁32の高さに等しい厚さまで中実に埋められている。埋められた隅部は、組み立てられた構造体の支持を補強する。埋められた隅部は、流体の乱流と、以下に詳述するような「死点」の可能性を減少させる。

【0024】各プレート26は対角線状に対向した埋められた隅部40に穴を有する。組み立てられた状態において積み重ねられたプレート26の穴42、44は、軸線方向に整合し、入口マニフォールド20及び出口マニフォールド28を、それぞれ形成する。通路48は、各穴42、44から埋められた隅部40を通して各プレート26の側壁とフロアによって形成された内部空間まで延びている。組み立てられた容器のこれらの通路はマニフォールド20、28と成長室24の間に流体の出入りを提供する。各通路は、プレート26の上方表面30の一部によって形成されたフロアと、隅部40の部分として一体的に形成された側壁49を有する。各通路の高さは周囲壁32の高さに等しい。流体制限ポート22、23は、対向するプレート26の平らな底表面が積み重ねられて、通路48の開口した上方の先端部を密封した時に形成される。

【0025】好ましい実施例において流体制限ポートの特別な形状は、くびれ部50としての狭められた内方部を含む。流体制限ポート22の幅は、くびれ部50から成長室24に向かう方向に連続的に実質的に増加する。この構成は成長室への中位の流入を生じ、末広がりに広がり、ファン形状で成長室空間に均一に拡散し、成長表面全体にわたって、栄養物の供給と均一な流体流を推進する。この構成は、特に制限ポートであるいはその周りで乱流を減少させる。図示実施例において、流体制限ポートの幅は、直線的に増加するが、高さは一定に維持される。しかしながら、速度において連続的に次第に変化する、第2の、第3のオーダーのベンチュリとして形状を有するポートが提供され、それによって、さらに乱流のない流れを推進する。

【0026】乱流のない方向性をもった流れのパターンは、埋められた隅部38によって及び流れガイドリブ46によってさらに容易になる。隅部が、もし、埋められていないならば、流れの方向から離れた領域が形成され、その結果乱流及び「死点」が生じ、それは、連続した方向性のある新鮮な培養液の流れを受けない細胞の死をもたらす成長室の領域である。埋められた隅部は、出口ポートの方向に連続的な流れを導く作用をするバップルを提供する。リブ46は二重の機能を果たす。それらは、真空の下に装置の排出を行う場合であっても、適当な間隔で各プレートが、プレートを維持するための構造

的な提供し、また、出口ポートに向かう方向に流れを連続的に導くように位置決めされている。

【0027】装置を組み立てるため、プレートは、プレートの周囲壁と隅部を互いに気密封止するために互いに積み重ねられ、固定されなければならない。この実施例において、各プレートは、超音波熔接によって隣接プレートに熔接される。しかしながら、溶剤熔接、RF熔接、ポッティング、にかわ、ガスケットのようないかなる製造方法でも、最終的な製品が十分な強度を有し、培養される細胞にとって無毒である限り、受け入れられる。

【0028】操作において、まず細胞が種蒔きされる。次に、蒔かれた細胞に流体培養液を次のように供給する。流体培養液は、導入管16を介して入口マニフォルド20に導かれる。次に、流体培養液は、個々の流体制限ポート22を通過し、関連する成長室24に入る。流体制限ポート及び成長室の全体の構造によって、流れは成長室24の表面全体に連続的に十分に配分され、流体培養液は、いつも出口流体制限体23に向かう方向に一般的に移動する。次に、培養液は、出口流体制限体23を介し、出口マニフォルド28に入り、排出管18を介して装置の外に出る。

【0029】装置の他の実施例は、長手方向に向いた一列の培養成長室を含む円筒形のケーシングからなる。図5に示すように、円筒形のケーシング56は、円筒形の培養成長室57の外側表面を包囲し、それを密封する。ケーシング56は、各端部で入口端プレート58、出口端プレート59の2つの円形の端部プレートによって密封されており、各端部は、培養成長室57の両端から僅かに離れている。入口端プレート58と培養成長室57の入口端との間の距離は、入口マニフォルド60を形成する。出口端プレート59と培養成長室57の出口端との間の距離は、出口マニフォルド62を形成する。流体は、導入管64を介して入口マニフォルド60に入る。導入管164は、入口端プレート58に流体的に取り付けられ、それから軸線方向に伸びている。流体は、出口マニフォルド62から排出管66に出て、排出管66は、出口端プレート59に流体的に取り付けられ、そこから軸線方向に伸びている。

【0030】培養成長室57の長手方向に伸びる成長チャンネルは、複数の長手方向に向いた突出した隆起部74を備えた矩形の柔軟性のあるシートを巻くことによって形成される。突出した隆起部74に平行な側からシートを巻くとき、シート72は、渦巻形の形状を採る(図6参照)。巻きシートの重複した展開に沿った突出した隆起部74は、長手方向に整列したチャンネル76を形成し、隆起部74の高さは各チャンネルの高さを画定する。チャンネル76の開口端は、制限ポート22に詰められ、かぶせられ、各チャンネルへの流体の出入りを制限する。

【0031】実施例の操作は、上述したものと同様である。まず、装置にチャンネル76の表面に付けることので

きる細胞を種蒔きする。次に、流体培養液を導入管64を介して入口マニフォルド60に導入する。次に培養液が、マニフォルドから長手方向に伸びる成長室76に入口制限ポート22を介して通過する。流体培養液は出口制限ポート22(図示せず)を通して成長室76の長さ方向に沿って連続的に通過し、出口マニフォルド62と排出管66を通して装置の外に出る。

【0032】本発明の1つの観点によれば、本発明の細胞培養容器は、図7に概要を図示したように装置80の一部として提供される。装置80は、連続的な操作として製造され配置される。装置80は、本発明の培養容器10を流体貯蔵器82に結合する閉ループシステムである。流体貯蔵器82の出口ポート84は、流体供給導管88を介して培養容器10の入口ポート86に結合されている。培養容器10の出口端90は、流体戻り導管94を介して流体貯蔵器82の入口ポート92に流体連通している。ポンプ96は培養容器10を介して流体貯蔵器82から流体培養液を連続的に供給するため、流体供給導管88にそって位置している。栄養剤供給導管98は、栄養剤が流体供給導管88に加えられるようにポンプ96と容器10の間の流体供給導管88に流体的に接続されている。ポンプ100は、流体供給導管に栄養剤を供給するために備えられている。流体貯蔵器82はまた培養容器の下流を、好ましくは連続的に取り除くために回収ポンプ104に接続された生成物回収導管102を備えている。最後に、装置は、流体供給導管88と流体回収導管94の上にプローブ106を備えている。これらのプローブ106は、培養液の状態を検出するための手段を提供する。これらのプローブは制御装置108に接続され、制御装置108は、培養液の状態にもとずいて栄養剤の導入あるいは貯蔵器からの生成物の回収を制御する。さらに酸素交換装置110が、培養培養液に酸素を連続的に供給するために備えられている。好ましくは、栄養剤供給ポンプ100と生成物回収ポンプは、連続的に、しかも再び供給する培養液を連続的に導入し、生成物を装置から連続的に回収するような同じ速度で動作し、ポンピングの速度は、制御装置によって決定される。

【0033】上述したように、流体制限ポートは、一様な大きさである必要はない。もし各成長室を通る一様な流れを望むならば、概して言えば、流体制限ポートは、同じ寸法である必要がある。しかしながら、流れは、流体制限ポートの大きさによるだけでなく成長室の特別な大きさにもよる。かくして、流体制限ポートと成長室の相対的な大きさは、特別な流体速度を維持する限り変化する。図示した実施例では、成長室毎に1対の制限ポートを説明した。もちろん、入口側あるいは出口側で多くの流体制限部を有していてもよい。一つの入口及び一つの出口流体制限ポートは、製造が容易で、乱流が少なく流体制限ポートに非常に近い所で見付け出される細胞

成長の欠乏を減少させる。

【0034】さらに、流体制限ポートを入口側にのみ設けることが可能であることが当業者によって理解できるであろう。このような構造の容器は、容器からの細胞の回収を求める適用において好ましいものである。この場合、従来において培養容器から細胞を取り除く従来の方法は、くびれた出口をふさぐ細胞クランプを生じやすい。それはまた出口側だけに制限ポートを有することを可能にする。図9ないし図17の実施例は入口制限ポートのみを有する。

【0035】さらに、流体制限ポートの横断面積の合計が排出管の横断面積に等しいかそれより小さいことが好ましい。その他の点では、排出管は、1つあるいはそれ以上の成長室を通る選択的な流れを生ずる背圧を設定する。

【0036】図8に、図2ないし図4で示したと同様の細胞培養容器の他の実施例を示し、その細胞培養容器は、ガスケットを挟んだ一連の平らなプレートで形成され、ガスケットは、側壁と成長室の制限ポートを形成する。この実施例において、プレート126は、実質的に平らな上方表面と下方表面を有する。縦穴128は、各プレートの1対の対向した隅部129の各々に位置する。ガスケット130はプレート126の寸法と形状に相応した周囲を有する。ガスケット130の内側に面する壁は、中空の空間を画定する。1対のプレート126が、ガスケット130を、挟みこむと、プレート126の対面する表面は、成長室の上方及び下方の広がり形成し、ガスケット130の内側に向かう壁は、成長室の側壁を形成する。

【0037】ガスケットの隅部134は、埋められている。1対の対向する隅部は、おのおの、ガスケットを通して伸びるガスケット穴136を有し、これらのガスケット穴136は、寸法と形状において、プレート126の対向する隅部の穴128に相応している。通路138は、ガスケット穴136から角を通してガスケット130の内側に面する壁132によって画定された内部空間に伸びている。1対のプレート126がガスケット130を挟むと、プレート126の穴128及びガスケット穴136は、整合してマニフォールドを形成する。通路138は、積み重ねられたプレートによって上方及び下方の範囲を閉鎖され、制限ポートを形成する。

【0038】このような積み重ねられたプレート及びガスケットの装置は固定具のような圧縮力によって共に保持される。本発明の特別の実施例は、細胞が成長した後互いにプレートを分けることができる利益を有する。これによって細胞の単一層、すなわちプレートの表面からひき剥がされた「皮」を可能にし、またプレートの表面上の細胞に接近することが可能になる。

【0039】図9において、基本的には図1に示した実施例と機能的には同様な細胞培養装置の他の実施例を示

す。その実施例はプレートの層と一緒に保持するという点で図1と異なる。図9に示す装置200は、導入管206、排出管204、積み重ねられたプレート206、積み重ねられたプレートを保持し、それらの間に形成された積み重ねられた成長室を気密封止するフレーム208を有する。図10において、フレーム208にシールされたわずかの積み重ねられたプレートを示すが、25から50のプレートを互いに積み重ねて相応した数の成長室を形成することは理解できるであろう。

10 【0040】図11ないし図17において、図10の積み重ねに使用する1つのプレート212を示すが、代わりに図3および図4に示すような他のプレートが使用できることは理解できよう。フレーム208は、ただ1つのプレートの構成に制限するものではない。対向隅部214、216、図3及び図4の実施例のポート42、44に相応する入口ポート218、出口ポート220が備えられている。厚くされたリム222がプレートの各表面からプレートの4つの側方の周りに延び、プレートの薄い主要な部分を取り囲む(図11ないし図13参照)。リム222はプレートの外方エッジから内側に間隔をあけて、以下に説明する舌部228を形成する。

【0041】プレートの2つの表面は、以下に説明するように2つの隅部の整列隆起部を除いて実質的に同一である。

【0042】ポート218、ポート220はプレートの薄い主要な部分、ポート218の両側に配置された一对のV形リブ230、232を通して延び、V形リブ230、232の隣接した軸線の間に流体制限通路234を形成する。制限通路234に相応した出口ポート220の近傍に制限通路は形成されない。他の対の対向隅部240、242のそれぞれにおいて、対角線リブ244、246はそれぞれリム222の隣接部を結合し、導入管及び排出管の間の流体通路から離れた成長室の隅いいわゆる「死点」を無くするために成長室のパッフルを形成する。これらのリブは、図3及び図4における対向隅部の埋め込みと同じ機能を果たす。図11および図12において、プレート212の上方表面および底部表面を示し、それらからプレートの2つの表面は説明したものと基本的に同一であることが分かる。それ故、2つの同一のプレートを向かい合わせに配置すると、リム222が図10に示すように互いに積み重なり、リブ230、232、244及び246は互いに係合して、一部でプレートの間に成長室を画定する壁を形成する。同様に、図3および図4の実施例のリブ46に相当する縦方向に伸びるリブ248は互いに成長室を通る流れを導く。

【0043】プレート212の対向隅部240、242において、積み重ねリブ250、252がプレートの一方の面に設けられ、相応する谷部253、254が、その対向面に設けられている。リブと谷部の横断面図を図16および図17に示す。横断面図において、プレート

を重ねた時にプレートの心だしを行うために助けとなるように谷部がリブよりもやや長いことに注目するべきである。対向隅部においてリブ250及び252及び谷部253、254が、互いに所定の角度で、配置されているので、谷部とリブはプレートが他の方向に積み重ねられるのを防止し、各プレートの入口ポート218と出口ポート220は積み重ねられた同じ隅部で整合する。さらにリブと谷部はフレーム208をプレートの回りに型成形する前に互いに正確に整合したいいくつかのプレートを保持する役目をする。

【0044】先に説明した実施例において、プレートのアレイを保持するための特別なフレーム、成長室の気密封止を図示しなかったが、超音波溶接、溶媒溶接、ボッティングのようなプレートのアレイを組み立てるためのいろいろな方法を示唆した。この実施例ではプレートのアレイは、フレーム208によってともに保持する。各成長室211のための良好な密封とあわせてこの装置から相当の製造コストの実質的な削減を引き出し、説明した技術によって製造した容器より優れた製品を達成することができる。フレームは、積み重ねられたプレートをツールキャビティに配置し、フレームを作るスチレン材料をフレームを形成するためのキャビティに射出することによって形成される。図9及び図10において、フレーム材料は舌部228を包囲し、隣接する舌部228の間のキャビティを埋め、隣接リムのインターフェイスを構成する。フレームは、積み重ねられた同一形状の端部プレートの該外縁部全体に亘って延在している。通常、挿入成形と呼ばれるこの技術はフレーム208をプレートに結合するだけでなく装置が離れて落ちないように機械的な固定を形成する。この装置の基本的な利益は、別々のプレートを一緒に取り付けるための他の技術で必要な個々のステップにたいして別々のプレートすべてを単一の型成形ステップで固定できることである。この特徴の重要性は、25から50余りのプレートを単一の装置において積み重ねられ、各プレートの周囲がほぼ36インチであることを思い起こせば特に評価されるであろう。それ故、50個のプレートの積み重ねにおいて約150直線フィートのシールを成長室の周りに準備しなければならない。さらに、多くの応用においてフレーム208が積み重ねを一緒に保持し、端部プレートをシールする限り、隣接した内方プレートの間のシールの失敗は、フレームが装置から流体の流失を防止し、流体の出口は排出管204のみであるための破局にはならない。図10において、積み重ねの一番上のプレートの外面は、内面と同じ形状ではない。しかしながら、内面は、成長室211を形成する下のプレートの下方面と同一である。同様に、下方プレートの頂面（図示せず）のみが成長室211を構成するように構成されている。

【0045】フレームを製造する材料としてポリスチレンを示唆したが、装置によって実行される機能と合致す

るものあれば他のものであってもよい。例えば、落したり鋭い衝撃を受ける場合には装置を物理的に保護するラバー状のスチレン材料から射出成形してもよい。

【0046】上述したように、プレートは、典型的には約9インチ四方であり、単一の装置に25から50あまりの多くの成長室を使用する。このような構造で、舌部の外端から測定したフレームの壁厚は、約3/32インチであり、図10に示す端部プレートの外面を越えるフレームの外方フランジは約3/16インチである。フレームは連続しているから、フレームと端部プレートの外面が固定されている限り、プレートが突然外れたり、装置の漏れが生じないように、積み重ねを永久にしっかりと接着する。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の細胞培養装置を右上方から見た斜視図。

【図2】図1のa-a線断面斜視図。

【図3】図1の細胞培養装置を形成する単一培養プレートの方上方からの斜視図。

【図4】図3の隅部の拡大図。

【図5】一部を切り欠いて内部構造を示した本発明に係る円筒形の細胞培養装置の斜視図。

【図6】図5の渦巻き形の成長室の端部断面図。

【図7】連続的な細胞培養装置の本発明の細胞培養装置の斜視図。

【図8】図1の細胞培養装置を形成するのに使用するプレート間の高さや形状を画定するガスケットを有するプレート装置の第2の実施例の分解正面図。

【図9】本発明によって製造された細胞培養装置の他の実施例の斜視図。

【図10】図9の切断線b-bに沿って切断した装置の部分断面図。

【図11】図9及び図10の装置で使用される多くの同一のプレートのうちの1面を示す平面図。

【図12】図9及び図10の装置で使用される多くの同一のプレートのうちの1面を示す平面図。

【図13】図11のc-c線部分断面図。

【図14】図11のd-d線部分断面図。

【図15】図11のe-e線部分断面図。

【図16】図12のf-f線部分断面図。

【図17】図12のg-g線部分切断図。

【符号の説明】

10…容器

12…頂部

16…入口導管

18…排出管

20…入口マニフォールド

24…細胞成長室

28…出口マニフォールド

30…上方面

(8)

特開平4-262775

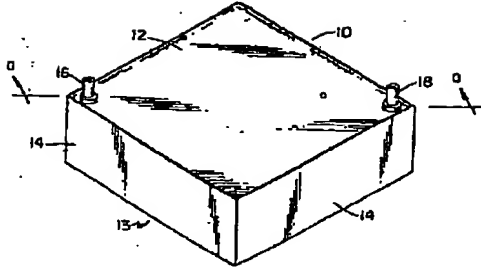
13

14

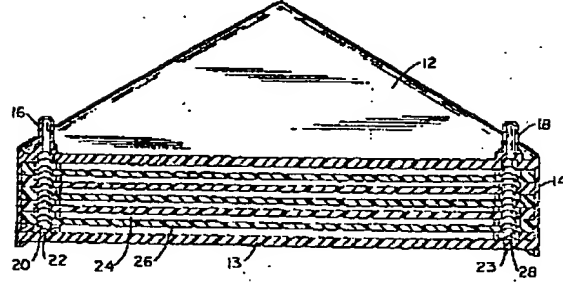
32...周囲壁

34...内側に面する表面

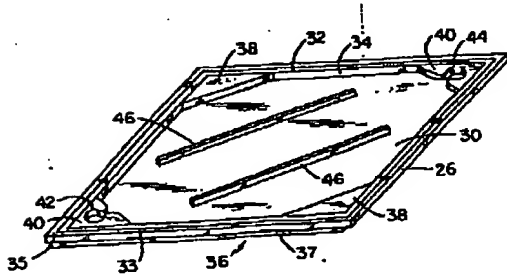
【図1】



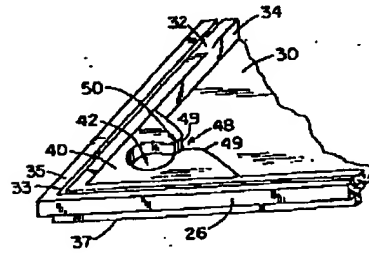
【図2】



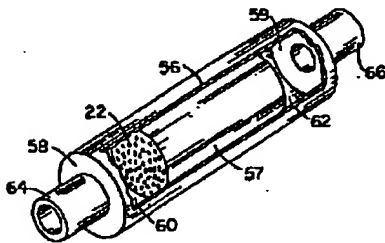
【図3】



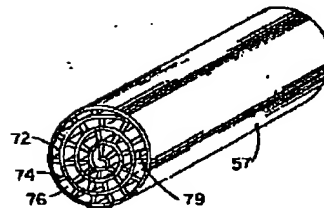
【図4】



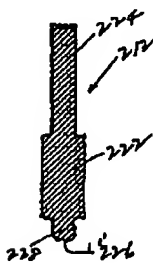
【図5】



【図6】



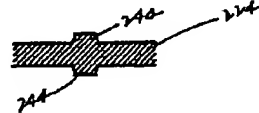
【図13】



【図14】

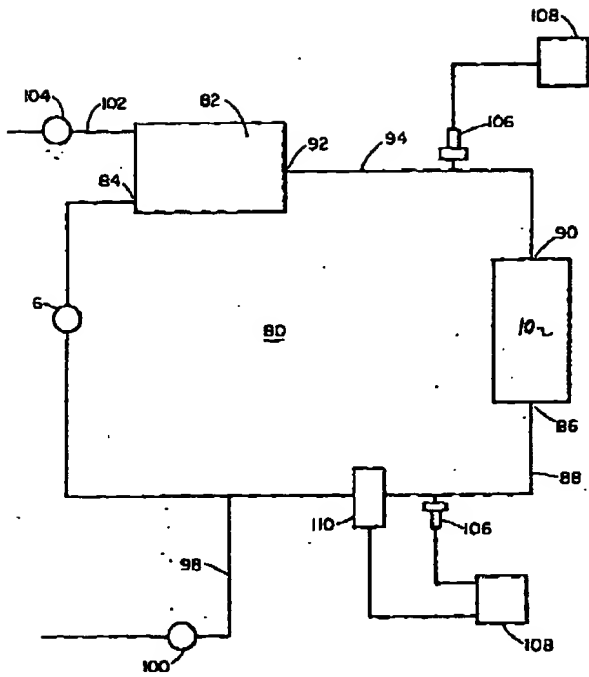


【図15】

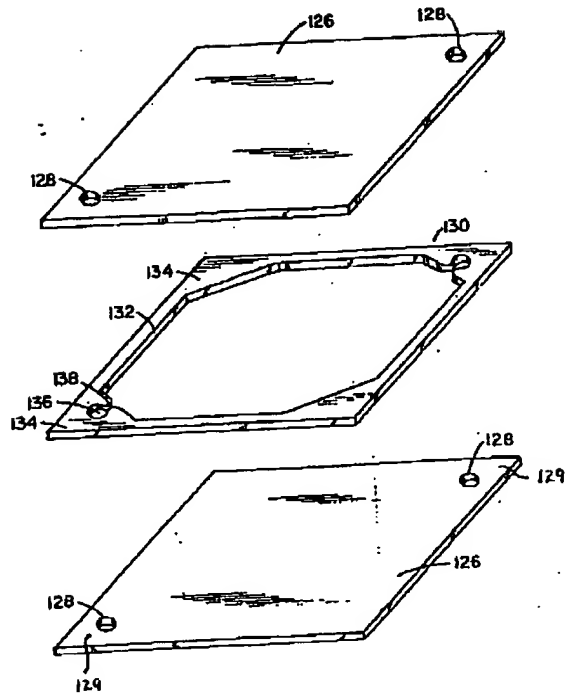




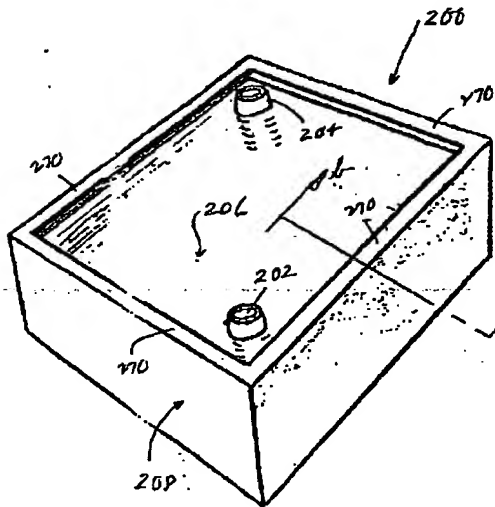
【図7】



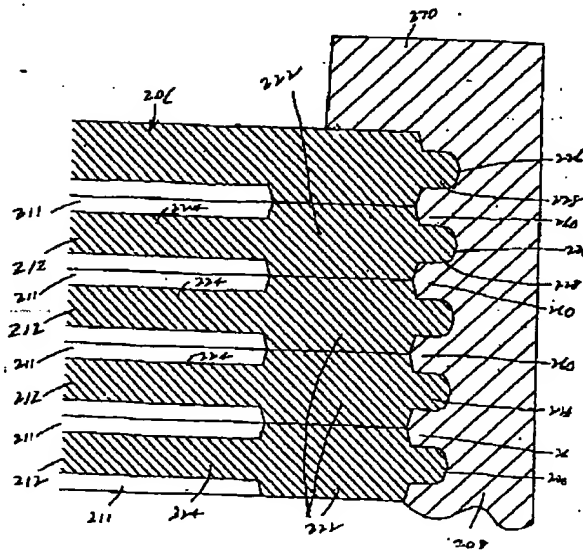
【図8】



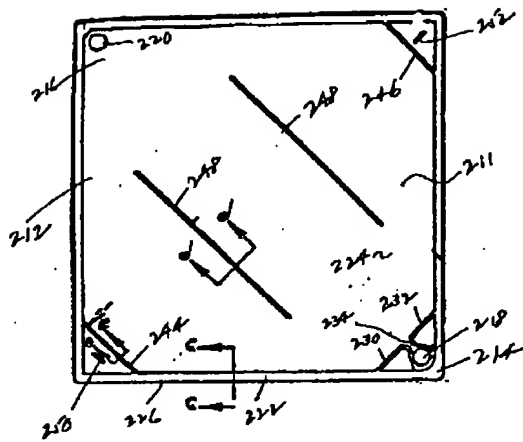
【図9】



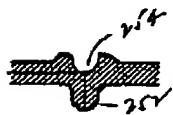
【図10】



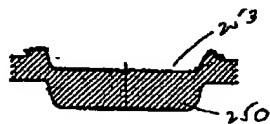
【図11】



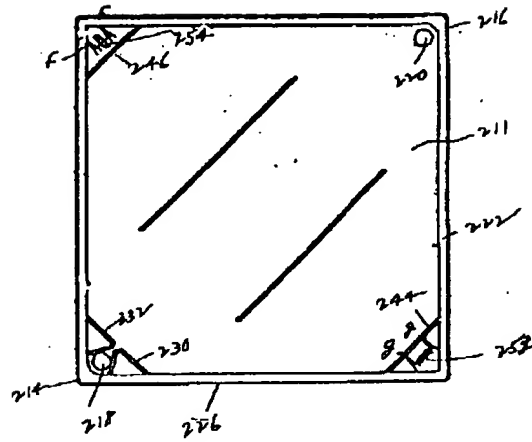
【図16】



【図17】



【図12】



フロントページの続き

(72)発明者 デーヴィッド・バツツ  
アメリカ合衆国マサチューセッツ州01866,  
ウエストフォード, バツテン・ロード 15

(72)発明者 ルイス・ロートン  
アメリカ合衆国ニューハンプシャー州オシ  
ツピ, アールアールアイ, ボツクス 73

(72)発明者 ボール・スズロセツク  
アメリカ合衆国メイン州04043, ケネバン  
ク, キヤットモウサム・ロード, アールア  
ール 3, ボツクス 583